






**STABLE PREPARATION CONTAINING AZELASTINE HYDROCHLORIDE****Publication number:** JP6040949 (A)**Publication date:** 1994-02-15**Inventor(s):** MORITA YUTAKA; KOYAMA NORITOSHI; OSAWA SHIGEMITSU**Applicant(s):** EISAI CO LTD**Classification:**

- international: A61K9/06; A61K9/00; A61K9/08; A61K9/107; A61K31/55; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/24; A61P11/00; A61P11/02; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P27/16; A61P37/08; A61K9/06; A61K9/00; A61K9/08; A61K9/107; A61K31/55; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/24; A61P11/00; A61P17/00; A61P27/00; A61P37/00; (IPC1-7): A61K47/12; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/107; A61K31/55; A61K47/10

- European: A61K9/00M3; A61K31/55; A61K47/12

**Application number:** JP19920213243 19920720**Priority number(s):** JP19920213243 19920720**Also published as:**

 JP3190441 (B2)  
 EP0580074 (A1)  
 EP0580074 (B1)  
 GR3015822 (T3)  
 ES2068725 (T3)

more &gt;&gt;

**Abstract of JP 6040949 (A)**

**PURPOSE:** To obtain a stable preparation not forming a crystalline hydrate by making a preparation containing azelastine hydrochloride and  $\geq 8$ C fatty acid. **CONSTITUTION:** Azelastine hydrochloride is blended with  $\geq 8$ C fatty acid adjusted to pH6-9 to give a stable preparation containing azelastine hydrochloride. In the case of raising percutaneous absorption, the preparation is mixed with one or more selected from ethanol, isopropanol and a polyhydric alcohol and properly blended with lecithin in pharmaceutical manufacturing. A azelastine hydrochloride preparation composition having excellent percutaneous absorption and absorption through mucosa can be obtained.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-40949

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 2 月 15 日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/12	J	7433-4C		
9/06	G	7329-4C		
9/08	V	7329-4C		
9/107	R	7329-4C		
	S	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-213243	(71) 出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	平成4年(1992)7月20日	(72) 発明者	森田 豊 埼玉県本庄市北掘510-59
		(72) 発明者	小山 典利 埼玉県本庄市見福1-6-21
		(72) 発明者	大沢 重光 埼玉県本庄市見福1-10-12

(54) 【発明の名称】 塩酸アゼラスチンを含有する安定な製剤

(57) 【要約】

【目的】 塩酸アゼラスチンに炭素鎖 8 以上の脂肪酸を含有する製剤を調製することにより、結晶性水和物が生成することのない安定な製剤を提供し、さらにこれを利用して経皮吸収性、経粘膜吸収性に優れた塩酸アゼラスチン製剤組成物を提供する。

【構成】 塩酸アゼラスチンに炭素数 8 以上の脂肪酸を加え、pH を 6 から 9 に調製する。経皮吸収性を高める場合には、エタノール、イソプロパノール、多価アルコールから選ばれた 1 種それ以上の成分を含有し、製剤化のときに適宜レシチンを含有させる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】塩酸アゼラスチンおよび炭素数8以上の脂肪酸を含有する製剤。

【請求項2】脂肪酸がカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リノレン酸およびエルカ酸から選ばれる1種または2種以上の脂肪酸であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】製剤のpHが6から9であることを特徴とする請求項1または2記載の製剤組成物。

【請求項4】塩酸アゼラスチンおよび炭素数8以上の脂肪酸を含有し、さらにエタノール、イソプロパノール、レシチンおよび多価アルコールから選ばれる1種または2種以上の成分を含有する製剤。

【請求項5】多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコールおよびソルビトールから選ばれる1種または2種以上の多価アルコールであることを特徴とする請求項4記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は塩酸アゼラスチンを含有する安定な製剤とそれを利用した経皮吸収性、経粘膜吸収性に優れた医薬品製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】塩酸アゼラスチンは抗アレルギー薬として気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、アトピー性皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹などの治療薬として使われている。一般に塩基性薬物の吸収は非解離型が高く解離型は低いとされている。例えば、DRUGMETABOLISM REVIEW 8(2), 223-233(1978)には、塩基性薬物スコボラミンの皮膚透過速度はpHが高いほど速いという結果が示されており、アゼラスチンも塩基性薬物であるため、その吸収は製剤のpHが高いほど良好となることが期待できる。しかし、アゼラスチンの酸解離定数(pKa)は約9.5であり、非解離型分子の分率を50%とするためには、製剤のpHを約9.5にする必要があり、皮膚や粘膜の生理的なpHとは掛け離れてしまう。さらに、水を含む製剤中では、pHを高めて非解離型分子の分率を高めてもアゼラスチンの非解離型分子は難溶性の結晶水和物を生成して沈澱を生じてしまうのでアゼラスチンの均質な製剤を得ることは困難であった。

【0003】製剤中での結晶の析出を防止するためには、従来結晶の溶解性に富む溶媒を添加する、もしくは界面活性剤を添加し非解離型薬物の可溶化を行う、または水溶性高分子を添加して結晶成長を抑制するなどの方法が知られている。

【0004】また、公知技術として知られる塩酸アゼラスチンの経皮吸収性を高める方法としては特開平2-2

2

88827、特願昭63-278108が報告されている。前者は製剤にアルキルグリセリンを添加することを特徴としており、後者は脂肪族アルコールの乳酸エステル例えば乳酸セチル、乳酸ミリスチル、乳酸ラウリルおよび/または炭素数8から12の脂肪酸モノグリセリドを配合することを特徴としている。

【0005】さらに、特開昭61-254532には、陽イオン性水溶性薬物と酸性油溶性物質との組み合わせで薬物の経皮吸収性を高める方法が開示されている。これらの他、一般に薬物の経皮吸収性および経粘膜吸収性を高めるためには、基剤中での薬物の熱力学的活動度を最大として主薬の配合量を高める方法も知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】前述のように、アゼラスチンの結晶水和物が生成すると、製剤中に沈澱が生じて含量が不均一となったり、薬物の吸収性が低下したり、投与する際に結晶が異物となり医薬品として不都合を生ずるなどの問題点があった。また塩酸アゼラスチンは医療用に使用できる溶媒に対して溶解性が低いため、溶媒添加によっては結晶の析出を防止できない。界面活性剤の添加により水和物の生成を防止するためには高濃度の配合が必要となり皮膚や粘膜に対する刺激が心配される。さらに水溶性高分子の添加では塩酸アゼラスチンの水和物の生成は抑制できなかった。特開平2-288827で開示されるアルキルグリセリンは一般に市販されており入手が困難である。また、日本では医薬品の外用剤として今まで使用された例が無く安全性が確立していないなど、その実用化にあたってはさらに検討が必要である。特開昭63-278108で開示される技術では、塩酸アゼラスチンの基剤に対する配合量が高い場合には顕著な経皮吸収性の改善が認められるが、配合量が少ない場合には塩酸アゼラスチンが基剤に分配してしまうために十分な経皮吸収性が得られないといった問題点があった。塩酸アゼラスチンは陽イオン性薬物であるが特開昭61-254532で開示される技術では吸収の増大は認められなかった。また、基剤への薬物の配合量を高めることは薬物の基剤への溶解度を考慮して行えば簡便に経皮吸収性を増大することができるが、その一方、製造コストがかさむ、製剤を誤って扱った時の危険性が増大する、薬物によっては皮膚に対する刺激が懸念されるなど多くの欠点を有する。本発明者らは上記の課題を解決するため鋭意検討を行った結果以下の手段により解決できることを見出し本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】即ち本発明は、塩酸アゼラスチンおよび炭素数8以上の脂肪酸を含有する製剤である。さらに、本発明は塩酸アゼラスチンおよび炭素数8以上の脂肪酸を含有する製剤に多価アルコール、エタノール、イソプロパノールおよびレシチンから選ばれる1種または2種の成分を含有する製剤である。

【0008】塩酸アゼラスチンの配合量は特に限定されないが、目的とする薬理効果を発揮するのに必要な量を配合すれば良く、その量は製剤の0.001%から2%の範囲である。これ以下では十分な薬理作用が期待できず、これ以上の配合量では経済的に不利になることが考えられる。本発明の炭素数8以上の脂肪酸としては飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、分岐脂肪酸を問わず使用することができる。特に限定されるものではないが、好適な脂肪酸の炭素数としては、8から22のものをあげることができる。炭素数がこれより少ない場合はアゼラスチン水和物の生成を抑える効果がなく、炭素数がこれよりも多い脂肪酸は医薬品製剤の原料として入手が困難であり、実用上問題があるからである。本発明に用いる脂肪酸は飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、分岐脂肪酸のいずれも使用可能であるが、それ自体が比較的安定で経時的な変化が少なく、生体に適用した時に刺激の少ない安全性の高いものが望ましい。本発明の目的を達成するために好適な脂肪酸の例としては、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リノレイン酸、エルカ酸などが挙げられる。しかし、多価不飽和脂肪酸は脂肪酸自体の安定性が低く、製剤を調製する場合には酸化剤の添加等により脂肪酸の安定化を図る必要がある。製剤に配合する脂肪酸はより好ましくはカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸、パルミトレイン酸、リノール酸が使用できる。

【0009】塩酸アゼラスチンに対する脂肪酸の配合量は、製剤を安定化するためには塩酸アゼラスチン1重量部に対し、0.1以上であり、好ましくは0.3から10重量部、さらに好ましくは0.5から5重量部の範囲にあれば本発明の効果をを得ることができる。脂肪酸の配合量がこれより少ない場合はpHを調整した際のアゼラスチン水和物の結晶生成を抑制する効果が得られない。脂肪酸の配合量がこの範囲よりも多い場合、選択する脂肪酸の種類や製剤に添加されるその他の成分によってはpHを調整した際に脂肪酸塩あるいはアシッドソープとよばれる脂肪酸と脂肪酸塩（脂肪酸石けん）の混合物が沈澱する場合があります、本発明の目的とする安定で均質な製剤を得ることが困難である。

【0010】次に本発明で用いることのできる多価アルコールとしては例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール、マルチトール、グリセリンなどが挙げられる。エタノール、イソプロパノール、多価アルコールは上述の脂肪酸と塩酸アゼラスチン、さらに後述のレシチンを均一に溶解できる量を用いれば良い。アルコールおよび/または多価アルコールの添加量は特に制限されな

いが、製剤中に0.5から50容量部、好ましくは0.5から30容量部である。レシチンはコスト面と入手しやすさから、卵黄または大豆由来のものを使うことができる。また、原料としての色、匂いの面から、水素添加したものが好ましいが、もちろん未水添品も使用することができる。さらに市販の合成レシチン（フォスファチジルコリン）を用いることもできる。レシチンの添加量は特に制限されないが、塩酸アゼラスチン1重量部に対し、0.01から5重量部、好ましくは0.02から2重量部という配合比をあげることができる。

【0011】本発明にかかる製剤のpHは生理学的に許容できるpH6から9の範囲に調整することが望ましい。製剤のpHは、製剤に精製水を加え10%懸濁液として測定した。この範囲よりもpHが低い場合にはアゼラスチンはほとんどが解離状態で存在すると考えられ、薬物の吸収を考えた時に不利となる。また、配合する脂肪酸の種類や配合量、製剤の組成によっては脂肪酸あるいはアシッドソープの結晶が析出し、本発明の目的を達することが困難となる。この範囲よりもpHが高いと、製剤に配合される成分の分解や製剤の着色も懸念されるなど、医薬品製剤としては好ましくない。本発明にかかる製剤の具体的な剤形としては点眼剤、点鼻剤、ローション剤、シロップ剤、スプレー剤などの液体剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、パップ剤などの半固形製剤、坐剤といった固形剤などを挙げることができる。これらの製剤を調製するためには、上記の成分のほかに、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して目的とする剤形にすることができる。

【0012】これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調整のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸

化ナトリウムなど)、有機酸(低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など)、有機酸のアルカリ金属塩(クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど)、有機塩基(アルギニン、エタノールアミンなど)などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

【0013】以上に述べた成分を用いた製剤は一般に用いられる方法により製造することができる。ゲル軟膏剤の製造方法を一例として具体的に説明する。塩酸アゼラスチンと脂肪酸、レシチンを秤量し、これにエタノール、イソプロパノール、多価アルコールから選ばれた1種あるいはそれ以上の成分を加え、各成分を均一に溶解し、0.1N水酸化ナトリウムを加えて溶液を調製した。別にミツ化社製の商品名カーボポール(カルボキシビニルポリマー)を溶解し水酸化ナトリウムによりpHを8にしたゲルを調製し、前に調製した溶液を加えて十分に攪拌し均一なゲル軟膏を得ることができる。本発明においてアゼラスチン水和物の生成が抑制される作用機序は明らかではないが、炭素数の短い酢酸、プロピオン酸、酪酸などの添加ではこのような効果が認められないため、単なる塩交換でなく各成分の複雑な相互作用によるものであることが推定される。

#### 【0014】

【実施例】 以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1(ローション剤)

塩酸アゼラスチン0.3g、ミリスチン酸0.28g、エタノール10mlを秤取し、加温溶解した。これを精製水に添加し、水酸化ナトリウムでpHを7.5に調製し、半透明のローション剤を得た。

#### 【0015】実施例2(ローション剤)

塩酸アゼラスチン0.3g、ミリスチン酸(日本油脂)0.28g、レシチン(精製大豆レシチン、味の素)0.1gを秤取し、エタノール15mlを加え、加温して溶解した。これを0.1N水酸化ナトリウム12mlを含む精製水に添加し、さらに精製水を加え、100mlとした。以上のようにして、塩酸アゼラスチン0.3%を含有するpH=8のローション剤を得た。

#### 【0016】実施例3(ゲル軟膏剤)

塩酸アゼラスチン0.3g、オレイン酸0.5g、レシチン(PC-70、日清製油)0.2gを秤取し、プロピレングリコール5g、エタノール5gを添加して溶解し、これに0.1N水酸化ナトリウム9gを加えた。これを0.6gのカーボポール940と精製水を含み、水酸化ナトリウムでpHを8に調製した80gのゲルに添加し、十分攪拌、均質化させた。以上のようにして塩酸アゼラスチン0.3%を含有するpH=8のゲル軟膏を得た。

#### 【0017】実施例4(クリーム剤)

ステアリン酸3g、スクワランSKR15g、セトステアリルアルコール8g、モノステアリン酸プロピレングリコール1g、モノステアリン酸グリセリン1g、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(ニッコールTS-10、日光ケミカルズ)1gを秤取し加温溶解した。塩酸アゼラスチン1.0g、ヒドロキシエチルセルロース0.3g、ジプロピレングリコール2g、グリセリン(日局)3g、リン酸水素二ナトリウム1.7g、精製水適量を秤取し、加温溶解した。両者を混合攪拌し、0.1N水酸化ナトリウムを11ml加え、攪拌下室温まで冷却した。以上のようにして塩酸アゼラスチンを1%含有するpH=7.5のクリーム剤を得た。なお、クリーム剤のpHは、精製水にクリームを10%懸濁させたものについて測定した。

#### 【0018】実施例5(軟膏剤)

塩酸アゼラスチン0.1g、ラウリン酸0.1g、ジプロピレングリコール2g、モノオレイン酸グリセリン3gを秤量し、加温溶解した。これにプラスチペース50W(日本スクイプ)を添加し、十分攪拌した。さらに1N水酸化ナトリウム0.45mlを添加して十分に攪拌均質化させて塩酸アゼラスチンを0.1%含有する軟膏剤を得た。この軟膏剤を精製水に10%懸濁し、加温攪拌した後水相のpHを測定したところ7.5であった。

#### 【0019】実施例6(ローション剤)

塩酸アゼラスチン0.3g、オレイン酸(エクストラオレイック90、日本油脂)0.3gを秤取し、0.05N水酸化ナトリウム16mlを加えて攪拌溶解した。これにプロピレングリコール5gを加え、精製水で100mlとし、塩酸アゼラスチンを0.3%含有する液剤を得た。

#### 【0020】実施例7(点眼剤)

塩酸アゼラスチン0.05g、プロピレングリコール1g、ミリスチン酸0.05gを秤取し、加温溶解した。これに0.1N水酸化ナトリウム1.37mlを添加し、グリセリン1g、メチルパラベン0.1g、プロピルパラベン0.02gを温蒸留水80mlに溶解した液を添加し、冷却後蒸留水を加え、全量100mlとし、0.22μmのメンブレンフィルターでろ過し、塩酸アゼラスチンを0.05%含有するpH=8の点眼液を得た。

#### 【0021】実施例8(点鼻剤)

塩酸アゼラスチン0.01g、ラウリン酸0.01g、精製大豆リン脂質0.002g、エタノール1ml、グリセリン1mlを秤取し、攪拌溶解した。精製水80ml、メチルパラベン0.15g、ヒドロキシエチルセルロース0.2gを加温溶解し、0.1N水酸化ナトリウム0.7mlを添加した。両者を混合攪拌し、精製水を加えて全量100mlとして、塩酸アゼラスチン0.01%を含有するpH=7.5の点鼻剤を得た。

#### 【0022】実施例9(シロップ剤)

塩酸アゼラスチン0.2g、ステアリン酸0.1g、ミリスチン酸0.1g、0.05gのポリソルベート80、エタノール0.5g、グリセリン3g、0.1N水酸化ナトリウム6mlを秤取し、加温溶解した。白糖35g、D-ソルビット5g、メチルパラベン、0.15g、プロピルパラベン0.05g、香料適量を加え、精製水で100mlとした。

【0023】実施例10（坐剤）

塩酸アゼラスチン0.5g、ラウリン酸0.8g、トリエタノールアミン0.5g、グリセリン（日局）2g、モノオレイン酸グリセリン1.5gを秤量し、加温溶解した。これを溶融させた坐剤基剤（ウイテップゾールH15R）94.7gに添加、混合し、坐剤用鑄型に流し込み、冷却して、塩酸アゼラスチン0.5%を含有する坐剤を得た。

【0024】

【試験例】（各種添加物のアゼラスチン水和物生成抑制作用）

〔試験例1〕 各種添加物の塩酸アゼラスチン溶液に対する、アゼラスチン水和物の生成抑制作用を検討した。塩酸アゼラスチン0.3gに各種添加物を加え、水酸化ナトリウムでpHを8とし、精製水で全量100mlと

してアゼラスチン水和物の結晶の生成の有無を調べた。アゼラスチン水和物の確認は試験液に生じた沈澱を濾取し、室温で乾燥した後、熱分析（TG-DTA）（図1）およびIRスペクトル（塩酸アゼラスチン標準品：図2、アゼラスチン水和物：図3）を測定して標準品と比較した。

結果

表1に種々の添加物のアゼラスチン水和物生成抑制効果を示す。水和物をまったく生成しなかったものは「○」、水和物の生成量が生成水の場合に比べて減少したものは「△」、水和物の生成抑制作用が認められなかったものは「×」で示した。表1より炭素数8以上の脂肪酸の添加がアゼラスチン水和物の生成抑制効果を有することが明らかである。

【0025】〔試験例2〕実施例1のローション剤をガラス容器に小分けして、冷蔵庫、室温、45℃の恒温槽中にて保管し、経時的なアゼラスチン水和物の生成の有無を確認した。その結果、いずれの条件下でも2か月間アゼラスチン水和物の生成は認められなかった。

【0026】

【表1】

添加物	添加量	アゼラスチン水和物の生成効果
なし	—	×
プロピレングリコール	30%	×
HCO-60	5%	×
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1%	×
ツイーン80	5%	×
エタノール	30%	×
酢酸	0.5%	×
プロピオン酸	0.3%	×
酪酸	0.5%	×
カプロン酸	0.5%	×
カプリル酸	0.5%	△
カプリン酸	0.5%	○
ラウリン酸	0.5%	○
ミリスチン酸	0.1%	△
ミリスチン酸	0.3%	○
ミリスチン酸	0.5%	○
パルミチン酸	0.5%	○
ステアリン酸	0.5%	○
イソステアリン酸	0.5%	○
ベヘン酸	0.5%	○
パルミトレイン酸	0.5%	○
オレイン酸	0.1%	△
オレイン酸	0.3%	○
オレイン酸	1.0%	○
リノール酸	0.5%	○
リノレン酸	0.5%	○
エルカ酸	0.5%	○

【0027】

【図1】

【0028】

【図2】

【0029】

【図3】

【0030】〔試験例3〕本発明にかかる製剤（実施例1および実施例5）について、経皮吸収性試験を行った。

〔方法〕8から11週令のヘアレスラット（石川実験動物）の腹部を試験前日に電気バリカン及びシェーバーで除毛した。実験当日、皮膚に傷の無いことを確かめ、ペントバルビタールナトリウムを過量投与して屠殺し、腹部皮膚を摘出した。これを水平膜型皮膚透過実験用セル（有効透過面積8.04cm<sup>2</sup>、レシーバー容積46ml）に表皮が上面となるように装着した。レシーバーと

40

してpH=7.4の等張リン酸緩衝液を用いた。ドナー側に1mlの製剤を加え、35℃の水浴上にてマグネチックスターラーを用い、レシーバー液を攪拌し一定時間ごとにレシーバー液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにてレシーバー液中のアゼラスチン濃度を塩酸アゼラスチン量として測定した。

【0031】（比較例1）0.3gの塩酸アゼラスチンに精製水を加え、100mlとした。この時の溶液のpHは5.8であった。

（比較例2）塩酸アゼラスチン0.3gに精製水を加え、水酸化ナトリウムでpHを調製し、全量を100mlとした。この時の水溶液のpHは8.0であった。

実験結果

24時間後のレシーバー液中のアゼラスチンを定量し、皮膚1cm<sup>2</sup>あたりを透過した塩酸アゼラスチン量をμgで示す。結果を表2に示す。表2より本発明にかかる

50

製剤がアゼラスチンの経皮吸収の増大をもたらすことが \* 【0032】  
明らかである。 \* 【表2】

サンプル	24時間で皮膚1cm <sup>2</sup> を透過した薬物量(μg)
実施例1	127
実施例5	97
比較例1	11
比較例2	41

【0033】

【図面の簡単な説明】

【図1】塩酸アゼラスチンとアゼラスチン水和物の熱分析(TG-DTA)図である。

【図2】塩酸アゼラスチン標準品のIRスペクトル図である。

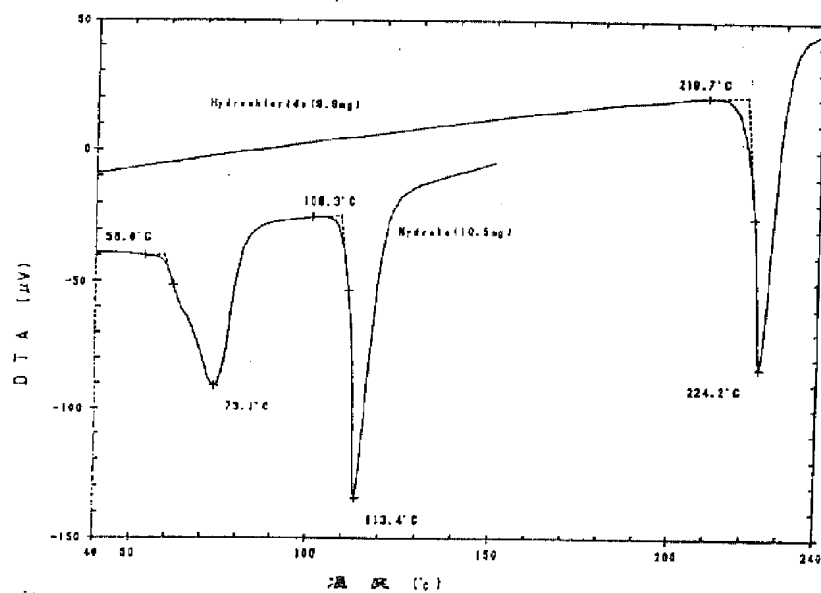
【図3】アゼラスチン水和物のIRスペクトル図である。

【図1】

試料名 : AST-HCl  
コメント :  
測定日時 : 92-08-11 21:10  
測定者 : YH  
ファイル名 : AST-FA16.RAW

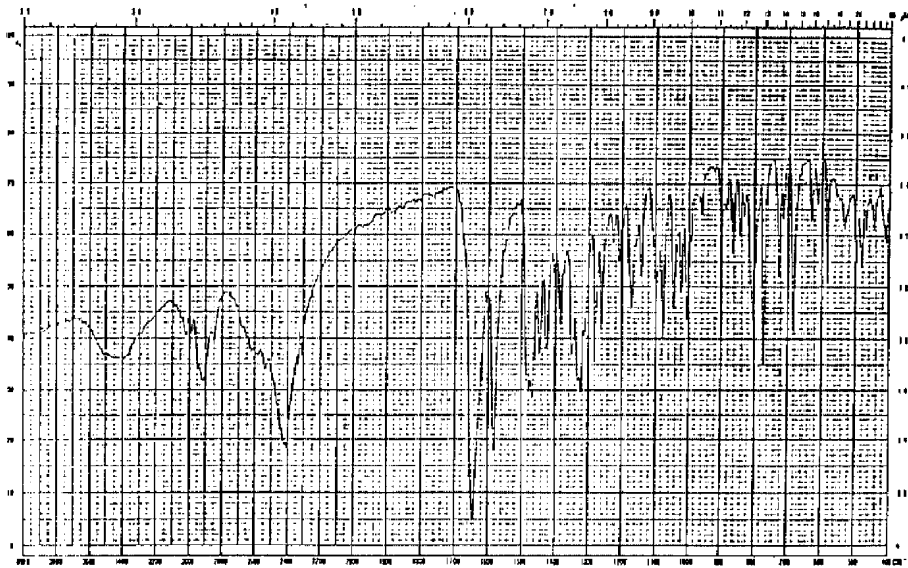
サンプリング : 1.5 sec  
試料重量 : 9.889 mg  
昇温速度 : 8.0 deg/min  
熱電対 : PL

TG-DTA

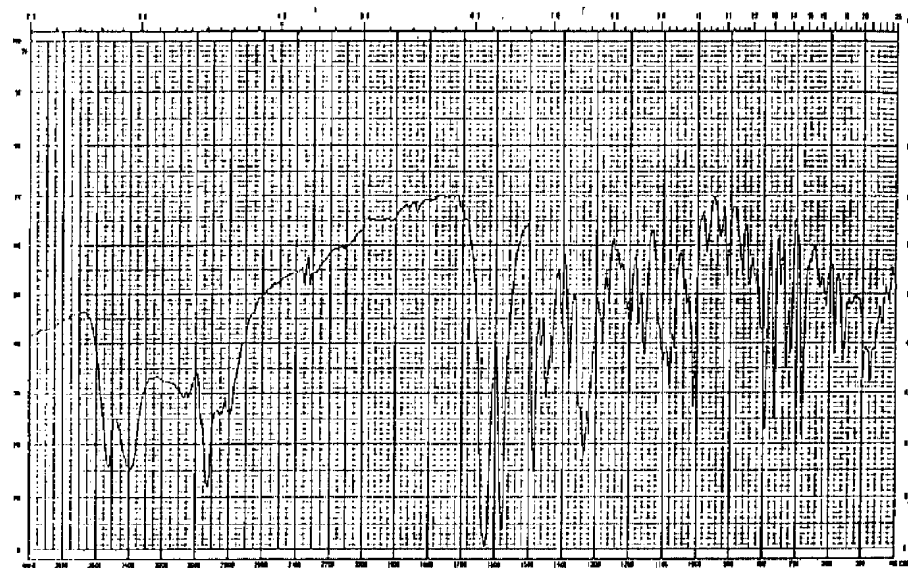




【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/55	ABF	9360-4C		
	ABM			
	ACD			
	ADA			
47/10		E 7433-4C		